

<https://helda.helsinki.fi>

Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa

Hagelberg, Nora

2017

Hagelberg , N , Harno , H , Saijonkari , M , Isojärvi , J , Mäkelä , M , Sihvo , S & Jääskeläinen , S 2017 , ' Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa ' , Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 72 , Nro 4 , Sivut 214-214g . < <http://www.laakarilehti.fi/pdf/2017/SLL42017-214.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/237138>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

HALO-ryhmä:

NORA HAGELBERG

LT, dosentti
Varsinais-Suomen
sairaanhoidopiiri, Tote-
palvelualue ja TYKS Kipuklinikka

HANNA HARNO

LT, neurologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto, kliiniset
neurotieteet ja HYKS Neurologia ja
Kipuklinikka

MAIJA SAJONKARI

FM, tutkija
THL

JAANA ISOJÄRVI

YTM, informaattikko
THL

MARJUKKA MÄKELÄ

LKT, tutkimusprofessori
THL

SINIKKA SIHVO

FT, tutkimuspäällikkö
THL
sinikka.sihvo@thl.fi

SATU JÄÄSKELÄINEN

LT, professori, ylilääkäri
Turun yliopisto ja Tyks-Sapa
liikelaitos

Transkraniaalinen magneettistimulaatio neuropaattisen kivun hoidossa

- Hermoperäisen eli neuropaattisen kivun tai monimuotoisen paikallisen kipuoireyhtymän (CRPS) nykyiset hoito- ja kuntoutusmenetelmät auttavat vain osaa potilaista, joten uusien hoitomuotojen tarve on ilmeinen.
- Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen haettiin tutkimukset aivojen sarjamagneettistimulaation (rTMS) vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta hermovauriokipu- ja CRPS-potilailla, joille muut hoitomenetelmät eivät ole tuoneet riittävää kivun lievitystä.
- Vaikuttavuusarvio perustuu seitsemään satunnaistettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen, joissa oli samanaikainen vertailuryhmä, sekä kolmeen tutkimukseen, joissa potilas sai satunnaistetussa järjestyksessä aktiivista ja lumehoitoa.
- Useimmissa tutkimuksissa rTMS-hoito lievitti lyhytkestoisesti neuropaattista kipua lumestimulaatioon verrattuna. Kipua lievittävä vaikutus oli suurin heti hoitojakson päättyessä ja pieneni seurannassa. Vaikutus CRPS-kipuun oli merkittävä mutta lyhytkestoinen.
- Raportoidut haitat olivat lieviä ja vaarattomia. Yleisin haittavaikutus oli päänsärky.
- Lyhytkestoisten seurantatutkimusten perusteella hermovauriokipupotilaat hyötyvät rTMS-hoidosta, jos muu hoito ei lievitä kipua riittävästi. Menetelmän pitkäaikaisesta vaikuttavuudesta ja ylläpito-hoidon malleista tarvitaan lisää tutkimusta.

Joka seitsemäs suomalainen kärsii toimintakykyä heikentävästä pitkäaikaisesta kivusta (1) ja 7–10 %:lla väestöstä on hermoperäistä eli neuropaattista kipua (2). Monimuotoiseen paikalliseen kipuoireyhtymään (complex regional pain syndrome, CRPS) sairastuu 5–26 henkilöä 100 000:ta henkilövuotta kohden (3,4). Neuropaattinen kipu ja CRPS heikentävät potilaiden

kartoittaa oheisoreet, kuten unihäiriöt, masennus, ahdistuneisuus ja päihteiden käyttö, sillä ne vaikuttavat hoidon valintaan ja tuloksiin.

Neuropaattisen kivun hoito aloitetaan lääkityksellä. Hyvänä tuloksena pidetään kivun voimakkuuden vähenemistä noin 30 %:lla alkutilanteesta. Pitkäaikaisissa kiputiloissa kivun lievittyminen ei kuitenkaan ole paras tulostittari, vaan hoidon tehoa tulisi arvioida myös potilaan toimintakyvyn ja elämänlaadun muutosten perusteella.

Lääkityksen ja muun hoidon rinnalle tarvitaan uusia hoitomenetelmiä. Vaikean neuropaattisen kivun ja CRPS:n hoidossa on käytetty selkäytimen takajuostestimulaatiota (spinal cord stimulation, SCS). Uudemmat keskushermoston elektromagneettiseen stimulaatioon perustuvat menetelmät, kuten sarjana annettava transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS), liikeaivokuoren stimulaatio (motor cortex stimulation, MCS) ja syväaivostimulaatio (deep brain stimulation, DBS) voivat nekin tarjota mahdollisuuksia hoitoresistentin kivun hoitoon. Toisin kuin kehon sisälle asennettavat keskushermoston stimulaattorit, rTMS ei edellytä kajoavia toimenpiteitä eikä sen käyttöön liity merkittäviä sivuvaikutuksia, kun noudatetaan

Neuropaattisen kivun lääkehoidon rinnalle tarvitaan uusia hoitomenetelmiä.



toiminta- ja työkykyä sekä elämänlaatua merkittävästi. Vain noin 40 % hermovauriokipupotilaista hyötyy riittävästi neuropaattisen kivun lääkehoidosta (5), ja merkittäväällä osalla potilaista kipu jatkuu hoidoista ja kuntoutuksesta huolimatta.

Neuropaattisen kivun ja CRPS:n varhainen diagnostiikka auttaa käynnistämään hoidon ajoissa; diagnostiset kriteerit on esitetty liitetäulukkoissa (Liitetäulukko 1 ja 2). Tilanteen arvioinnissa selvitetään kivun syy, mekanismi ja luonne sekä kipuun vaikuttavat tekijät. Tärkeää on

VERTAISARVIOITU



KIRJALLISUUTTA

- 1 Mäntyselkä PT, Turunen JH, Ahonen RS, Kumpusalo EA. Chronic pain and poor self-rated health. JAMA 2003;290:2435–42.
- 2 van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain 2014;155:654–62.
- 3 Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. Pain 2003;103:199–207.
- 4 de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain 2007;129:12–20.
- 5 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S ym. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015;14:162–173.
- 6 Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. Brain Stimul 2010;3:95–118.
- 7 Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Depressio. Käypä hoito -suositus 6.7.2016. <http://www.kaypahoito.fi/>
- 8 Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A ym. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 2014;125:2150–206.

turvaohjeita (12). Tässä katsauksessa arvioidaan sarjana annettavan rTMS-hoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta neuropaattisen ja CRPS-kivun hoidossa. Lisäksi kartoitetaan menetelmän käyttöä Suomessa.

Transkraniaalinen sarjamagneettistimulaatio (rTMS)

Transkraniaalisessa magneettistimulaatiossa päälle annettu magneettipulssi läpäisee väliaineen esteettä ja kivuttomasti synnyttää aivo-kuorelle sähkökentän. Riittävän voimakas sähkökenttä aktivoi aivokuorella välittäjähermosoluja ja pyramidisoluja. Koska magneettikenttä heikkenee nopeasti suhteessa etäisyyteen, vaikutus kohdistuu enimmäkseen aivojen pintaosiin, mutta välillisesti myös kohdealueeseen kytkeytyviin hermoverkkoihin laajemmin. Hoitovaikutus johtuu siitä, että nopealla taajuudella (≥ 5 Hz) annettu stimulaatio voimistaa hermoverkkojen toiminnan tasoa vahvistamalla synaptista toimintaa. rTMS on turvallinen ja tehokas hoitomuoto masennukseen (7), ja sen tehosta mm. liikehäiriöiden, tinnituksen ja epilepsian hoidossa on lupaavaa alustavaa näyttöä (8).

Kipua lievittävä vaikutus välittyy erityisesti subkortikaalisten verkkojen kautta, sisäsyntyisen kivunhallintajärjestelmän eli dopamiiniopioidiakselin toiminnan tehostumisen seurauksena. rTMS-hoito lisää seerumin beetaendorfiinin ja aivoperäisen hermokasvutekijän pi-

lialue (DLPF, BA 46) ja toissijainen tuntoaivo-kuori (S2) oikealla. Uusilla navigoivilla laitteilla hoito voidaan kohdentaa muutaman millimetrin tarkkuudella haluttuun kohteeseen magneettikuvan mukaisesti (10), ja tämä voi parantaa rTMS-hoitotuloksia (11).

Kivun hoidossa rTMS-sarjastimulaatio annetaan nopeataajuisilla (10–20 Hz) magneettipulsseilla, joiden voimakkuus on 10–20 % alle lepo-liikekynnyksen. Yhdellä hoitokerralla annetaan yleensä 2 000–3 000 pulssia. Stimulaatio annetaan tavallisesti tiiviinä 10 kerran sarjana. Maksimivaste nähdään keskimäärin kolmannen kertahoidon jälkeen (8,9).

rTMS:n vasta-aiheet ovat samat kuin pään magneettikuvauksen, ja tärkeimpiä niistä ovat kallonsisäiset metalliset vierasesineet ja sydämentahdistin. Epilepsia on suhteellinen vasta-aihe. Epilepsia-kohtauksen riski kasvaa, jos potilaalla on alttius saada epileptisiä kohtauksia ja hoidossa käytetään suuria taajuuksia, intensiteettejä ja pulssimääriä kerralla. Tavallisin sivuvaikutus (5–10 %) on lihasperäinen jännityspäänsärky, jota hoidetaan tulehduskipulääkityksellä (12).

Arviointitutkimuksen menetelmät

Katsauksessa arvioitiin sarjana annettavan magneettistimulaatiohoidon vaikuttavuutta ja turvallisuutta neuropaattisen kivun ja CRPS:n hoidossa (taulukko 1). Kirjallisuushaku tehtiin lokakuussa 2015 tietokannoista Medline, PubMed, DARE, HTA, Cochrane Database of Systematic Reviews ja Cochrane Central Register of Controlled Trials (Liitetaulukko 3). Haku rajattiin koskemaan systemaattisia katsauksia, meta-analyyssejä ja satunnaistettuja kontrolloituja kohteita. Kohdennettu kirjallisuushaku menetelmän käytöstä ylläpitohoitona tehtiin joulukuussa 2015. Tässä haussa ei käytetty tutkimusasettelmarajauksia.

Haku tuotti 337 abstraktia, jotka luki kaksi riippumatonta arvioijaa (Liitekuvio 1). Haussa löytyi seitsemän systemaattista katsausta tai meta-analyysia (13–19), joiden aineistot olivat osin päällekkäisiä ja hoidot erilaisia. Siksi päätettiin keskittyä hoitoresistenttiä hermovauriokipua ja CRPS-kipua koskeviin alkuperäisiin seurantatutkimuksiin (Liitetaulukko 4). Aktiivisessa hoitoryhmässä piti olla vähintään 10 potilasta, hoitokertoja enemmän kuin yksi ja seuranta-ajan vähintään 2 viikkoa. Ensimmäisenä vastemuuttujana oli kivun voimakkuuden lasku

Tutkimukset olivat melko pieniä ja seuranta-ajat lyhyitä.

toisuuksia lumehoittoon verrattuna. Lisäksi rTMS tehostaa aivokuoren sisäistä jarrujärjestelmää, joka on heikentynyt neuropaattisessa kivussa. Se myös palauttaa normaaliksi plastisesti kuihtuneita tunto- ja liikeaivokuoren edustalueita M1- ja S1-aivokuorialueilla. Magneettistimulaation hermovauriokipua lievittävä vaikutus on tehokkaampi, jos vaurio hermoradassa on vain osittainen ja tuntoa vielä jossain määrin jäljellä (6,8,9).

Kivun hoidossa on eniten näyttöä siitä, että liikeaivokuorelle (M1) annettu nopea rTMS lievittää hermovauriokipua lyhytaikaisesti (8). Muita kivun hoidossa mahdollisesti tehokkaita alueita ovat vasen dorsolateraalinen prefrontaa-

- 9 Lefaucheur JP. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. Pain 2016;157 suppl 1:S81–9.
- 10 Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T ym. Right secondary somatosensory cortex—a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. Pain 2015;156:1276–83.
- 11 Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S ym. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology 2009;34:1255–62.

- 12 Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008–39.
- 13 Jin Y, Xing G, Li G, ym. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: a meta-analysis. *Pain Physician* 2015;18:E1029–46.
- 14 Galhardoni R, Correia GS, Araujo H ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:S156–72.
- 15 Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, de Bie R, Jorgi D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:009177.
- 16 Mulla SM, Wang L, Khokhar R ym. Management of central poststroke pain: systematic review of randomized controlled trials. *Stroke* 2015;46:2853–60.
- 17 Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain* 2013;17:158–73.
- 18 Fattal C, Kong-A-Siou D, Gilbert C, Ventura M, Albert T. What is the efficacy of physical therapeutics for treating neuropathic pain in spinal cord injury patients? *Ann Phys Rehabil Med* 2009;52:149–66.
- 19 Leung A, Donohue M, Xu R ym. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain* 2009;10:1205–16.
- 20 Higgins J, Green S, toim. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. www.handbook.cochrane.org.
- 21 Khedr EM, Kotb HI, Mostafa MG ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: A randomized clinical trial. *Eur J Pain* 2015;19:519–27.
- 22 de Oliveira RA, de Andrade DC, Mendonca M ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J Pain* 2014;15:1271–81.
- 23 Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res* 2011;33:953–8.

TAULUKKO 1.

PICO-muuttujat tutkimuskysymyksen rajaamiseksi.

P (potilas)	Aikuiset joilla on vaikea, krooninen, hoitoresistentti neuroopaattinen kipu tai monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä (CRPS)
I (interventio)	Sarjana annettu transkraniaalinen magneettistimulaatio (rTMS) yksin tai yhdessä konservatiivisen hoidon kanssa
C (vertailuhoito)	Tavanomainen hoito, lumehoito, ei hoitoa, muut invasiiviset neuro-modulaatiohoidot (liikeavokouren stimulaatio MCS, selkäydinstimulaatio SCS)
O (tulosmuuttujat)	Primaarinen: kipu (voimakkuus, haittaavuus) Muut: elämänlaatu, masennus ja ahdistus, toimintakyky, uni, pitkäaikaisvaikutavuus

arvioituna kipujanalla (visual analogue scale, VAS) tai numeerisella asteikolla (numerical rating scale, NRS). rTMS oli aina lisähoito, ja muu hoito (yleensä lääkitys) jatkui ennallaan. Tutkimuksiin liittyvä harhan riski arvioitiin Cochranen risk of bias -työkalulla (9).

Tulokset

Haussa löytyi viisi satunnaistettua, lumekontrolloitua tutkimusta (21,22,23,24,25) ja kolme vaihtovuoroista tutkimusta, joissa potilaat saivat aktiivi-rTMS:ää ja lumestimulaatiota satunnaistetussa järjestyksessä (26,27,28). Haun ulkopuolelta otettiin mukaan kaksi tutkijoiden löytämää kasvojen alueen kipua koskevaa satunnaistettua tutkimusta (29,30). Yksi tutkimus (24) käsittelee CRPS:n hoitoa, muut neuroopaattisten kipujen hoitoa (Liitetaulukko 4).

Tutkimusten laatu

Tutkimukset olivat melko pieniä (n = 11–64), seuranta-ajat pääosin lyhyitä (2–12 vk) ja mukana oli vain yksi kaksoissokkotutkimus (26). Tutkimusten laatu vaihteli eikä harhan riskin arvioitiin ollut aina riittävästi tietoa (Liitekuvio 2). Kun potilas itse arvioi kivun voimakkuuden VAS-asteikolla, on olennaista, tietääkö potilas saavansa rTMS:ää vai lumestimulaatiota. Vain yksi tutkimus raportoi potilaiden arvaukset sii-

tä, mihin hoitoryhmään he kuuluivat; useimmiten he eivät tunnistanee saamaansa hoitoa. Kaikissa tutkimuksissa lumestimulaatio pyrittiin toteuttamaan aktiivisen hoidon kaltaisesti, ja arvioimme harhan riskin vähäiseksi, jos lumestimulaatio oli kuvattu.

Vaikuttavuus

Tutkimuksissa, joissa rTMS-hoitoa verrattiin lumestimulaatioon, oli yhteensä 294 potilasta (taulukko 2). Merkitsevä kipua lievittävä vaikutus todettiin kahdeksassa tutkimuksessa.

Yksi neuroopaattista aivohalvauksen jälkeistä kipua selvittävä tutkimus keskeytettiin, sillä välianalyysissä 12 ensimmäistä rTMS-ryhmän potilasta ei hyötynyt hoidosta (22). Toinen negatiivinen tulos koski selkäydinvammaan liittyvän sentraalisen kivun rTMS-hoitoa pienessä potilasryhmässä (n = 11) (28).

Seuranta-ajat vaihtelivat kahdesta viikosta kolmeen kuukauteen. Hoitovaikutus kesti viidessä tutkimuksessa 2 viikkoa, kahdessa kuukauden ja kahdessa 2 kuukautta. Yhdessä tutkimuksessa seuranta jatkui 3 kuukautta, ja hoitovaikutus oli päättynyt sen loppuun mennessä.

Neuroopaattinen kipu

rTMS lievitti neuroopaattista kipua viidessä tutkimuksessa lumestimulaatioon verrattuna (taulukko 2). Neljässä tutkimuksessa (neuroopaattinen kipu syöpähoitojen jälkeen, sentraalinen kipu aivohalvauksen jälkeen, diabeettinen polyneuropatia) hoitovaste oli lyhytkestoinen (21,25,27,26), ja yhdessä tutkimuksessa (aavekipu raaja-amputaation jälkeen) vaikutus oli todettavissa vielä 2 kuukauden kuluttua (23). rTMS:n kipua lievittävä vaikutus oli suurin heti hoitojakson päättyessä, mutta pieneni seurannassa. Kahdessa pienessä tutkimuksessa (sentraalinen kipu aivohalvauksen tai selkäydinvamman jälkeen) rTMS:n vaikutus ei eronnut lumestimulaatiosta (22,28). (Liitetaulukko 5)

Leikkauksenjälkeinen ja maligniteettiin liittyvä sekä syöpähoitojen jälkeen tullut neuroopaattinen kipu väheni merkitsevästi rTMS:n jälkeen. Kahden viikon kuluttua vaikutus näkyi rTMS-ryhmän potilaista 80 %:lla ja lumestimulaatioryhmässä 7 %:lla, mutta kuukauden kuluttua eroa ei enää ollut (21). Raaja-amputaatiopotilaiden aavekipu lievenyi rTMS-ryhmässä 39 %:lla potilaista ja ero lumestimulaatioon oli merkitsevä myös kahden kuukauden kuluttua

TAULUKKO 2.

Yhteenveto hoidon vaikutuksesta kipuun: + = vähensi kipua, - = ei vähentänyt kipua. M1 = motorinen liikeaivokuori, DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi.

Tutkimus (viite)	Diagnoosi	Potilaita	Hoitokerrat, kohde	Hoidon päättyessä	Hoidon päättymisen jälkeen					
					1 vk	2 vk	3 vk	1 kuukausi	2 kk	3 kk
RINNAKKAISRYHMÄT SATUNNAISTETUT TUTKIMUKSET										
Khedr 2015 (21)	Neuropaattinen kipu syövä hoidon aikana tai niiden jälkeen	34	10, M1	+		+		-		
de Oliveira 2014 (22)	Neuropaattinen kipu, aivoinfarktin jälkeinen sentraalinen kipu	21	10, vasen DLPFC	-	-	-		-		
Ahmed 2011 (23)	Neuropaattinen kipu, toispuolisen raaja-amputaation jälkeinen aavesärky	27	5, M1	+				+	+	
Picarelli 2010 (24)	Yläraajan monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä, tyyppi 1	23	10, M1 käsi	+	+					-
Khedr 2005 (25)	Neuropaattinen kipu, kolmoishermon neuropaattinen kipu ja aivoinfarktin jälkeinen sentraalinen kipu	48	5,M1 käsi	+		+				
Umezaki 2016 (30)	Neuropaattinen kipu, suuolteoireyhtymä	20	10, DLPF	+	+	+		+	+	
Fricová 2013 (29)	Neuropaattinen kipu, krooninen neuropaattinen kasvokipu	23	5, M1	+	+	+				
VAIHTOVUOROISET TUTKIMUKSET										
Hosomi 2013 (26)	Neuropaattinen kipu, aivoinfarktin jälkeinen sentraalinen kipu (52), selkäydinvamma, aavesärky, hermojuurivaurio, perifeerinen hermovaurio	64	10, M1	+				-		
Onesti 2013 (27)	Neuropaattinen kipu, diabeettinen polyneuropatia alaraajoissa	23	5, M1 H kela	+	+	+	+			
Kang 2009 (28)	Neuropaattinen kipu, selkäydinvamma	11	5, M1	-	-		-	-	-	

Yksilöllinen vaihtelu hoitovasteissa oli huomattava.

(23). Kolmoishermon kivusta ja aivohalvauksen jälkeisestä sentraalisesta kivusta kärsivillä potilailla kivun voimakkuus oli vähentynyt 40 %:lla rTMS-ryhmässä ja 2 %:lla lumestimulaatio-ryhmässä kahden viikon kuluttua (25).

Kasvojen alueen kipu
rTMS lievitti kasvojen alueen kipua lumestimulaatioon verrattuna kolmessa tutkimuksessa, mutta vaikutus kolmoishermosta kärsivien (25) ja atyyppiseen kasvokipuun oli lyhytkestoinen

(29). Suuolteoireyhtymässä hoitovaste näkyi vielä 2 kuukauden kuluttua (30) ja kolme neljästä potilaasta raportoi kivun voimakkuuden vähentyneen alle puoleen lähtötilanteeseen nähden (taulukko 2) (Liitetaulukko 5).

Monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä CRPS
rTMS lievitti lyhytkestoisesti CRPS-kipua lumestimulaatioon verrattuna. Vaikutus oli ryhmätasolla lyhytkestoinen, mutta 3 potilaalla 12:sta teho kesti 3 kuukautta (24) (taulukko 2) (Liitetaulukko 5).

Mieliala, ahdistuneisuus ja elämänlaatu
rTMS vähensi masennusoireita kahdessa tutkimuksessa (aavekipu, leikkauksenjälkeinen ja maligniteettiin liittyvä neuropaattinen kipu) (23,21),

- 24 Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC ym. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain* 2010;11:1203–10.
- 25 Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed Sadek R, Rothwell JC. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833–8.
- 26 Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K ym. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain* 2013;154:1065–72.
- 27 Onesti E, Gabriele M, Cambieri C ym. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain* 2013;17:1347–56.
- 28 Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1766–71.
- 29 Fricová J, Kličová M, Masopust V, Novak T, Verebova K, Rokyta R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res* 2013;62 suppl 1:S125–34.
- 30 Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The efficacy of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for burning mouth syndrome (BMS): a randomized controlled single-blind study. *Brain Stimul* 2016;9:234–42.
- 31 O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 11;4:CD008208.
- 32 Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P ym. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 2016;23:1489–99.
- 33 Jääskeläinen SK, Lindholm P, Valmunen T ym. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *Pain* 2014;155:2180–7.
- 34 Hodaj H, Alibeu JP, Payen JF, Lefaucheur JP. Treatment of chronic facial pain including cluster headache by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex with maintenance sessions: a naturalistic study. *Brain Stimul* 2015;8:801–7.

mutta kolmessa tutkimuksessa hoito ei vaikuttanut masennusoireisiin (22,24,26). Syöväen hoitojen jälkeen tulleen neuropaattisen kivun lievittyminen korreloi positiivisesti masennusoireiden vähenemiseen (21) (Liitetaulukko 5).

Yksi tutkimus raportoi suotuisan vaikutuksen elämänlaatuun, mutta rTMS- ja lumeryhmät eivät eronneet toisistaan (24).

Turvallisuus

Haittavaikutuksia raportoitiin ainoastaan neljässä tutkimuksessa. Kolmessa niistä todettiin, ettei haittoja ollut tai että ne olivat lieviä. Yleisin haitta oli (lievä) päänsärky, ja sitä esiintyi 5–52 %:lla potilaista (30,22,24). Muita raportoituja haittoja olivat niskakipu, tuntemukset päänahassa ja huimaus, väsymys, puristusvoiman heikkeneminen, hypoglykemiatautentimus, ahdistuneisuus ja ruokahalun menetys. Erot eivät olleet merkitseviä lumehoittoon verrattuna. Picarelli ym. (24) raportoivat yhden yleistyneen epileptisen kohtauksen seitsemännellä hoitokerralla, joten tässä katsausaineistossa epileptisen kohtauksen riski oli 1/294 (0,3 %).

Käyttö ja kustannukset Suomessa

Navigoivia rTMS-hoitolaitteita on Suomen kaikkien yliopistosairaaloiden sekä muutamien keskussairaaloiden kliinisen neurofysiologian yksiköissä sekä Orton Oy:n sairaalassa. Kaikissa yliopistosairaloissa on aloitettu rTMS-hoidot lääkehoitoon reagoimattomaan hermovauriokipuun.

Pisin kliininen kokemus rTMS:n käytöstä potilashoidossa (vuodesta 2010) on TYKS:ssa, jossa on myös tutkittu rTMS:n analgeettisen vaikutuksen keskushermostomekanismeja. Hoitava lääkäri tekee lähteen hoitoa varten kliinisen neurofysiologian yksikköön ja hoito suunnitellaan yhdessä hänen kanssaan. Sarjahoidot aloittaa kliininen neurofysiologi ja toteuttaa koulutettu bioanalyytikko tai erikoissairaanhoidaja. Kliininen neurofysiologi haastattelee potilaan alussa, kerran viikossa ja lopussa sekä ylläpito-hoidoissa kerran 1–2 kuukaudessa. Potilaan lausunnot (hoitotulokset ja niiden seuranta) kirjataan KNF-lehdelle ja käsitellään säännöllisissä potilastapauskokouksissa.

Yleensä rTMS-hoitajakso (10 hoitokertaa) kestää 2 viikkoa ja jakson kokonaiskustannukset ovat 2 000–3 000 euroa (Liitetaulukko 6). Ylläpitohoitoja voidaan antaa esimerkiksi harvakseltaan (vasteen mukaan räätälöiden kerran

3–8 viikossa) potilaille, jotka hyötyvät intensiivihoidosta selvästi (kivun lievittyminen yli 50 %).

Pohdinta

Tässä katsauksessa selvitimme rTMS-sarjahoidon tehoa ja vaikutuksia vaikeahoitoiseen neuropaattiseen kipuun ja CRPS-oireyhtymään. Kymmenestä tutkimuksesta seitsemässä seuranta kesti 1–3 kuukautta, ja vain kahdessa todettiin ryhmätasolla merkitsevä hoitovaikutus vielä 1–2 kuukautta hoitosarjan loppumisen jälkeen.

Yksilöllinen vaihtelu hoitovasteissa oli huomattava, kuten aiemmissakin tutkimuksissa (6,8,9). Osa potilaista hyötyi selvästi, kun taas toisilla tilanne ei korjaantunut lainkaan. Tällainen hoitovasteen kaksihuippuinen jakauma johtaa keskimäärin melko vaatimattomaan hoitovaikutukseen, kuten tähän saakka suurin neuropaattisen kivun tutkimuskin totesi (26). Myös hiljattain päivitetystä Cochrane-katsauksessa rTMS:n analgeettinen teho oli ryhmätasolla vaatimaton, mutta esimerkiksi diagnoosien tai hoitoprotokollan erojen vaikutusta tuloksiin ei huomioitu analyysissä (31).

Potilasryhmät ovat rTMS-tutkimuksissa olleet melko pieniä, ja tämän katsauksen aineistossa vain kolmessa tutkimuksessa oli yli 30 potilasta. Pienissä tutkimuksissa on suurempi riski saada sattumanvaraisesti positiivinen tai negatiivinen tulos. Mm. näistä syistä myös European Academy of Neurology tuoreessa katsauksessa (32) GRADE-menetelmällä kirjallisuutta vuoden 2014 loppuun arvioiden on annettu heikko suositus rTMS:n käytölle neuropaattisen kivun hoidossa eikä CRPS:n hoidosta voitu vielä antaa suositusta.

Kahdeksassa katsauksemme kymmenestä tutkimuksesta potilaat hyötyivät rTMS-hoidosta. Hoidon lyhytaikainen analgeettinen teho on todettu myös eurooppalaisessa suosituksessa näytön asteen ollessa A (8). Tuoreessa meta-analyysissä rTMS:n kipua lievittävä teho oli lumeeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevä vain 12 tutkimuksessa 32:sta, mutta hoidon summavaikutus oli positiivinen (standardoitu keskiarvojen erotus –0,86, 95 %:n LV –1,15;–0,56) (13).

Voimakas tuntoratojen vaurio heikentää aivoihin kohdistetun neuromodulaatiohoidon vaikuttavuutta (8,9), eikä rTMS:n tehoa selkäydinvamman jälkeiseen sentraaliseen neuropaattiseen kipuun ole toistaiseksi osoitettu (8,31). rTMS:n hyvä teho kasvojen alueen kipuun

SIDONNAISUUDET

Nora Hagelberg: Matka-, majoitus- ja kokouskulut maksettu laitokselle (St Jude Medical)
Marjukka Mäkelä: työsuhde (professori, Kööpenhaminan yliopisto), luentopalkkiot (useat järjestöt ja yliopistot), matka, majoitus tai kokouskulut (HTAi:n hallitus), muu (Cambridge University Press, IJAHClahden päätoimittaja-palkkio).
Hanna Harno, Maija Sajonkari, Jaana Isojärvi, Sinikka Sihvo, Satu Jääskeläinen: Ei sidonnaisuuksia.

(8,25,19) näkyi myös tämän katsauksen aineistossa (25,29,30).

Lyhytaikainen rTMS-hoito ei ilmeisesti aiheuta pysyviä muutoksia aivoverkkojen toimintaan (6,8). Sekä hoitovaste että vaikutuksen kesto vaihtelevat. TYKS:ssa kertyneen kokemuksen perusteella jotkut kipupotilaat voivat saavuttaa varsin pitkäaikaisen kivuttomuuden rTMS-ylläpito-hoidon jälkeen (Jääskeläinen 2016, suullinen tiedonanto). Hoitovasteiden yksilöllisen vaihtelun taustalta on tunnistettu mm. geneettistä muuntelua, jonka perusteella tiedetään neuromodulaatiohoitojen tehoavan vain osalla potilaista (6,33).

rTMS-hoitojen protokollat eivät ole vielä vakiintuneet, ja tämä osaltaan johtaa vaikutuksen vaihteluun, koska rTMS-hoidossa on annos-vastesuhde (6,8). Esimerkiksi potilasmäärältään suurin monikeskustutkimus (26), jossa käytettiin vain 500 pulssia hoitokerralla ja stimulaatiotaajuus oli hidas (5 Hz), tuotti vaatimattoman positiivisen tuloksen. Nykyään kuitenkin pulssimäärä on tavallisesti 2 000–3 000 ja taaajuussuositus on 10–20 Hz, ja sitä oli käytetty muissa tutkimuksissa.

Stimuloitava aivoalue voi vaikuttaa rTMS-hoi-

Kivun ylläpitohoitoa ei ole vielä tutkittu satunnaistetuissa asetelmissa. Tuore avoin tutkimus raportoi intensiivisen aloitusjakson jälkeen harvontaen kerran kuussa annetun rTMS-hoidon tehon kestävän 6 kuukauden seurannan ajan (34). TYKS:ssa on hoidettu hyvän hoitovasteen saaneita potilaita samankaltaisella ylläpito-hoidon protokollalla. Suurin osa heistä on intensiivisen aloitusjakson jälkeen tullut toimeen 3–4 viikon välein annetulla kertahoidolla.

Asema terveydenhuollossa

rTMS-hoitoa voidaan harkita kivun hoidon ja kuntoutuksen lisäksi, kun muu asianmukainen hoito osoittautuu riittämättömäksi. Tärkeässä roolissa ovat erikoissairaanhoidon kipuklinikat, joissa arvioidaan, onko kyseessä hoitoresistentti tilanne ja ovatko muut hoito- ja kuntoutusmenetelmät toteutuneet riittävän laajasti.

Analgeettisen rTMS-hoidon ensisijaiset aiheet ovat hoitoresistentti neuropaattinen kipu (sekä sentraalinen että perifeerinen) ja vaikea CRPS-kipu. Näiden tilojen tarkka diagnostiikka on hoidon perusta. rTMS-hoitoa voidaan myös hyödyntää valikoitaessa kroonisia kipupotilaita kajoaviin kallonsisäisiin neuromodulaatiohoitoihin (liikeaivokuoren stimulaatio MCS, mahdollisesti myös syväaivostimulaatio DBS). Lähes kaikki rTMS-hoidosta hyötyvät potilaat saavat apua myös liikeaivokuoren stimulaatiosta, kun taas valikoimattomissa neuropaattisissa kipupotilasaineistoissa kajoavat neuromodulaatiohoidot ovat tuoneet avun vain 50–70 %:lle potilaista (8,9). Päätös hoidon jatkamisesta ja hoitovasteen seurannasta tulisi tehdä yhdessä potilasta hoitavan kliinikkolääkärin kanssa jo senkin takia, että lähettävä yksikkö maksaa hoidot.

Tulevaisuudessa voidaan mahdollisesti optimoida rTMS:n tehoa neuropaattiseen kipuun ja erityisesti CRPS-kipuun ja todennäköisesti myös pidentää hoitovasteen kestoa yhdistämällä rTMS fysio- ja toimintaterapiaan, psykologiseen ohjaukseen ja potilaan omaan aktiiviseen harjoitteluun. Kivun lievittyessä muiden terapioiden toteuttaminen onnistuu paremmin ja hoitomuodot vahvistavat toistensa vaikutusta. rTMS-hoitoa voidaan antaa myös hoitoaiheita ja -kohteita yhdistellen. Vaikeassa kiputilassa on usein mukana hoitoresistentti depressio. Sen ja kivun rTMS-hoito voidaan toteuttaa samalla hoitokerralla, kuten TYKS:ssa on tehty hyvin tuloksin.

Hoidon pitkäaikaisesta vaikuttavuudesta tarvitaan lisää tutkimusta.

don tehoon. Tämän katsauksen aineistossa 9 tutkimuksessa 10:stä kohteena oli primaarinen liikeaivokuori (M1), ja se onkin eniten käytetty ja suositeltu kohdealue (8). Uudet kohteet saattavat kuitenkin parantaa rTMS:n analgeettista tehoa, mihin viittaa Umezakin ym. (30) hyvä tulos suupoltepotilailla, jotka saivat hoidon vasemmalla dorsolateraalialueella prefrontaalialueelle. Samoin kasvokipupotilailla on raportoitu parempi hoitoteho oikean toissijaisen tuntoaivokuoren (S2) stimulaatiolla S1/M1-alueeseen verrattuna (10).

Tietoa rTMS:n pitkäaikaisvaikuttavuudesta on vasta vähän, mutta vaikutus on lupaavaa neuropaattisissa raajakivuissa ja kasvokivuissa. Hoitoresistentissä CRPS-kivussa rTMS:n pitkäaikaisvaikutuksista ei toistaiseksi ole tietoa. Koska sarjahoidon vaikutus häviää muutamissa kuukausissa, olisi tärkeää selvittää, voidaanko positiivista vaikutusta ylläpitää kroonisissa kiputiloissa.

Kajoaviin neuromodulaatiohoitoihin verrattuna rTMS on kokonaiskustannuksiltaan halvempi vaihtoehto, erityisesti kun sarjahoidon antaa koulutettu bioanalyttikko tai erikoissairaanhoidaja. Kustannusvaikuttavuusanalyysijä ei ole toistaiseksi tehty. Markkinoille on myös tulossa edullisempia navigoivia rTMS-hoitolaitteita, jolloin hoidon hinta laskee. Vaikean, hoitoresistentin neuropaattisen kivun ja CRPS-kiputilan aiheuttama työkyvyttömyys ja terveyspalvelujen runsas käyttö tulevat yhteiskunnalle kalliiksi.

rTMS-hoidolla ei ole kajoaviin neuromodulaatiohoitoihin toisinaan liittyviä vakavia haittavaikutuksia, vaan sivuvaikutukset rTMS-hoidossa ovat lieviä ja helposti hoidettavia. Tuoreessa eurooppalaisessa hoitosuosituksessa rTMS todettiin yhtä vaikuttavaksi kuin vuosikymmeniä käytössä olleet kajoavat selkäytimen takajuosteen ja motorisen aivokuoren stimulaatiohoidot (SCS, MCS), ja näiden kaikkien käytölle annettiin yhtäläisesti heikko suositus neuropaattisissa kiputiloissa, joissa tavanomainen hoito ei auta (32).

Tulevaisuuden tutkimusaiheita

rTMS:n käytöstä kivun hoidossa tarvitaan aiempaa laajempia, pitkäkestoisia tutkimuksia, joissa tulokset raportoidaan tilastollisen meta-analyysin mahdollistavalla tavalla. Lisää vertailevia tutkimuksia tarvitaan navigoivien TMS-laitteiden tehosta potilashoidossa, ylläpito-hoidosta sekä rTMS:n ja kivun tavanomaisen hoidon yhteisvaikutuksista.

Monien rTMS-kipututkimusten aineistot ovat pienehköjä ja seuranta-ajat lyhyitä, ja myös uudet käyttöaiheet tai hoitokohteet vaativat lisää tutkimuksia. Tutkimustulosten raportointiin tulisi jatkossa kiinnittää huomiota: suurimmasta osasta tähän arviointiin hyväksytyistä tutkimuksista ei tietojen puutteellisuuden vuoksi voitu laskea vaikutuksen kokoa kuvaavia lukuja (esim. NNT tai Cohenin d), eikä niitä tutkimuk-

sisia raportoitu. Myöskään rTMS:n yksilöllistä vaihtelua selittäviä tekijöitä ei tästä syystä voitu katsauksessamme arvioida.

Navigoiduilla TMS-laitteilla tehtyjä hoitotutkimuksia on raportoitu vasta vähän. Tarkka hoidon kohdentaminen todennäköisesti parantaa rTMS-hoitotuloksia myös kipupotilailla, kuten on aiemmin raportoitu depression hoidossa (11).

Ylläpito-hoidon vaikuttavuuden tutkiminen ja protokollien kehittäminen kivun hoitoon ja testaaminen kontrolloiduissa asetelemissä vaativat samoin lisätutkimusta. Koska rTMS-hoito annetaan yleensä aina lisähoitona muun hoidon ohella, voivat potilaiden käyttämät, aivojen välittäjäainejärjestelmiin ja synapsien toimintaan vaikuttavat lääkkeet muuntaa hoidon tehoa tehostamalla tai heikentämällä sitä (6,8). Näitä yhteisvaikutuksia tulisi analysoida riittävän suurissa klinisissä potilasaineistoissa.

Tulevaisuuden räätälöidyissä neuromodulaatiohoidoissa ja potilasvalinnassa pystytään todennäköisesti hyödyntämään tarkan diagnostiikan lisäksi myös neurofysiologisia biomarkkereita ja geenianalyysijä (33). Tieteellisessä tutkimuksessa ja myös klinisessä työssä on tärkeää arvioida potilaan vointia ja vastetta rTMS-hoittoon sekä kipumittareilla että elämänlaatu- ja toimintakykymittareilla.

Lopuksi

rTMS näyttää lupaavalta ja turvalliselta lisähoitomuodolta muutoin vaikeahoitoisille kipupotilaille, joiden kiputilan taustalla on mukana neuropaattinen komponentti. Tiedot rTMS:n pitkäaikaisvaikutuksista ovat niukkoja, mutta lupaa varsinkin neuropaattisissa raajakivuissa ja kasvokivuissa. Kartoituksemme mukaan eri puolilla Suomea rTMS-hoitovalmius on suunnitteilla tai hoidot on jo aloitettu yliopistosairaloissa sekä muutamissa keskussairaloissa. ●

English summary | www.laakarilehti.fi | in english

Transcranial magnetic stimulation in the treatment of neuropathic pain

NORA HAGELBERG,
HANNA HARNO,
MAIJA SAIJONKARI,
JAANA ISOJÄRVI,
MARJUKKA MÄKELÄ,
SINIKA SIHVO,
SATU JÄÄSKELÄINEN



Transcranial magnetic stimulation in the treatment of neuropathic pain

Background

Only a portion of the patients suffering from neuropathic pain or complex regional pain syndrome (CRPS) benefit from current pain treatment methods and rehabilitation. Therefore the need for new treatment options is obvious. In this systematic review we assessed the effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of neuropathic pain and CRPS.

Methods

Medline, PubMed, DARE, HTA, Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched up to December 11, 2015. Only randomized studies where the treatment had been given repetitively (more than 1 session) and followed at least 2 weeks after the treatment were included. From the total of 337 abstracts, 10 studies met the inclusion criteria. Six studies involved neuropathic pain, two orofacial pain, one neuropathic and facial pain and one CRPS. Decrease in pain intensity assessed by visual analogue scale (VAS) or numerical rating scale (NRS) was considered the primary outcome measure.

Effectiveness

Altogether 294 patients were included in the 10 studies. Follow-up times varied from two weeks to three months. In the short term, rTMS reduced neuropathic pain in five studies compared to sham treatment. Pain reduction was most prominent immediately after the end of treatment session(s), and the effect diminished or was abolished in the follow-up. One study showed a significant effect 2 months after the end of sessions. Short-term pain reduction was shown in two studies on orofacial pain, and one study showed response after 2 months. The pain-relieving effect in CRPS was of short duration. Five studies evaluated effects on mood (depression or anxiety) but the results were conflicting.

Safety

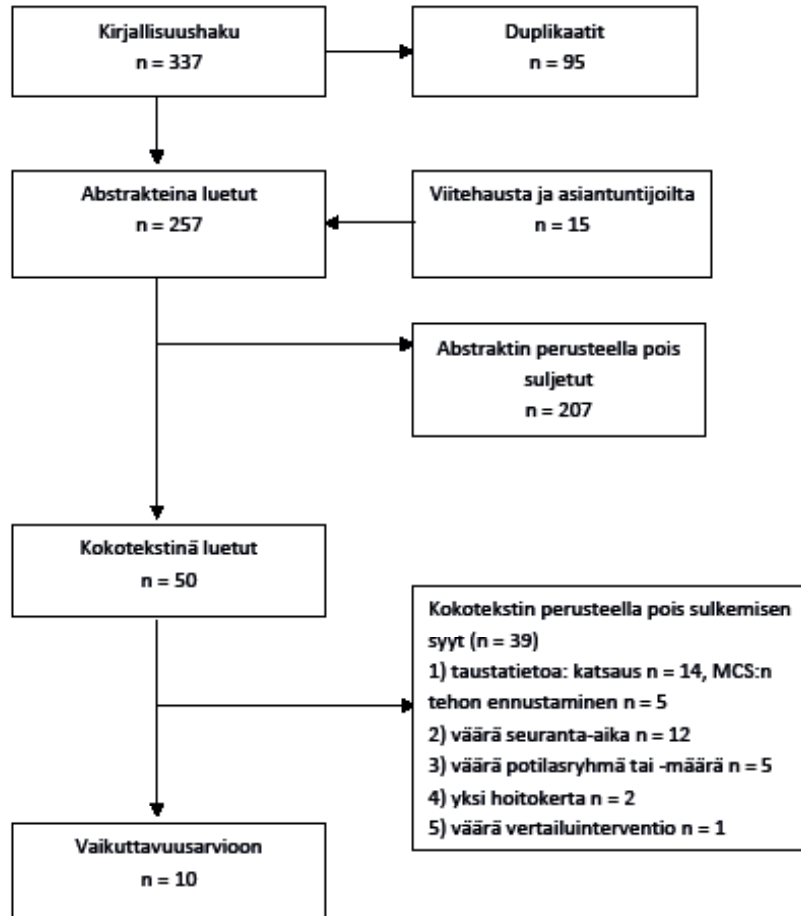
There were no adverse events or, if reported, they were mild. Headache was the most common adverse event.

Conclusions

Patients benefitted from rTMS treatment based on short-term, small studies. More research is needed into the long-term effectiveness, especially into the optimal way to organize maintenance treatment.




LIITEKUVIO 1.







































































Kirjallisuushakuprosessi rTMS:n käytöstä neuropaattisen kivun hoidossa.



LIITEKUVIO 2.

Tutkimusten harhan riskin arviointi Cochrane risk of bias metodin mukaan (19), erityisesti VAS-tulosmuuttujan harhan riskiä arvioiden.

 harhan riski pieni
  harhan riski suuri
  ei pysty arvioimaan

Tutkimus (viite)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other potential threats to validity
Ahmed ym. 2011 (23)							
de Oliveira ym. 2014 (22)							
Fricová ym. 2013 (29)							
Hosomi ym. 2013 (26)							
Kang ym. 2009 (28)							
Khedr ym. 2005 (25)							
Khedr ym. 2015 (21)							
Onesti ym. 2013 (27)							
Picarelli ym. 2013 (24)							
Umezaki ym. 2016 (30)							

LIITETAULUKKO 1.

CRPS:n diagnostiset kriteerit.

Lähde: Harden RN, Bruehl S, Perez RS ym. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. Pain 2010;150:268-74.

1. Jatkuva kipu, joka on suhteeton mahdolliseen edeltävään laukaisevaan syyhyn nähden
2. Anamneesissa ainakin yksi oire kolmessa alaryhmässä (kliiniset diagnostiset kriteerit) tai yksi kaikissa neljässä alaryhmässä (tutkimustyön diagnostiset kriteerit):
 - a. Sensoriset oireet: hyperestesia ja/tai allodynia
 - b. Vasomotoriset oireet: ihonlämpötilan asymmetria ja/tai ihonvärin vaihtelu ja/tai asymmetria
 - c. Hienerityksen muutokset/turvotus: Hikoiluvaihtelua ja/tai hikoilun asymmetria ja/tai turvotus
 - d. Motorisia tai troofisia muutoksia: liikerajoitus ja/tai motorinen toimintahäiriö (voiman heikkous, vapina, dystonia) ja/tai troofiset muutokset (karvoitus, kynnet, iho)
3. Tutkimushetkellä nähtävissä ainakin yksi diagnostinen statuslöydös kahdessa tai useammassa alaryhmässä:
 - a. Tunto poikkeavuus: hyperalgesia (terävälle) ja/tai allodynia (kevyelle kosketukselle, painallukselle ja/tai nivelen liikkeelle)
 - b. Verenkierron muutokset: lämpötilan asymmetria ja/tai ihonvärin vaihtelu ja/tai asymmetria
 - c. Hikoilumuutos/turvotus: turvotus ja/tai hikoiluvaihtelu ja/tai hikoilun asymmetria
 - d. Motoriset tai troofiset muutokset: liikerajoitus ja/tai motoriikan häiriö (voiman heikkous, vapina, dystonia) ja/tai troofiset muutokset (karvoitus, kynnet, iho)
4. Ei mitään muuta diagnostista selitystä oireille ja löydöksille

LIITETAULUKKO 2.

Neuropaattisen kivun luokittelukriteerit.

Lähde: Treede RD, Jensen TS, Campbell JN ym. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.

1. Historia (mahdollisen neuropaattisen kivun ajallinen ja paikallinen yhteys sairauteen tai vaurioon)
2. Sensorinen status poikkeava kipualueella
3. Kuvantamistutkimukset tai kliinisen neurofysiologian tutkimukset varmistavat neuropaattisen kivun etiologian

Neuropaattinen kipu

Ei ole	1. ei täyty
Mahdollinen	1. täyttyy
Todennäköinen	1. + 2. täyttyvät
Varma	1. + 2. + 3. täyttyvät

LIITETAULUKKO 6.

Transkraniaalisen magneettistimulaatiohoidon kustannukset Suomessa maaliskuussa 2016 kerättyjen tietojen mukaan. rTMS-hoitoja annetaan lisäksi muutamissa muissakin keskussairaaloissa (Pori, Seinäjoki, Jyväskylä, Hämeenlinna).

Sairaala	rTMS-laitehankinta, euroa	Laitteen huolto vuosittain (TMS-kelan vaihto 4 miljoonan pulssin jälkeen), euroa	Kertakäyttöosien hinta/mittaus, euroa	Jokainen stimulaatiokerta, euroa	Kipupotilaita hoidettu
HYKS	130 000 (nykyinen saatu tiedeyhteistyön pohjalta)	8 000	25	287	noin 25
TYKS	320 000	12 500		320	70
TAYS	318 000	12 500	20 (elektrodit)	340	4
KYS	298 850	12 500	aloitusmittaus (elektrodit) 8,91 eur, terapiakerrat 0 eur	208	26
OYS	250 000	12 500	Ei kertakäyttöosia	126	5-6
Päijät-Hämeen keskussairaala	126 000		5	290	Ei vielä

Hakustrategiat**Centre for Reviews and Dissemination**

Line	Search	Hits
1	(neuropathic pain)	155
2	(neuropath*)	515
3	(neuralgi*)	198
4	(crps)	17
5	(complex regional pain syndrom*)	42
6	MeSH DESCRIPTOR complex regional pain syndromes	17
7	MeSH DESCRIPTOR neuralgia EXPLODE ALL TREES	150
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	692
9	(transcranial magnetic stimulat*)	130
10	MeSH DESCRIPTOR transcranial magnetic stimulation EXPLODE ALL TREES	99
11	(rtms)	47
12	(repetitive transcranial)	78
13	(repetitive tms)	2
14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	130
15	#8 AND #14	2

- 1 (neuropathic adj2 pain^m).ti,ab,kw. {51}
- 2 neuropath^m.ti,ab,kw. {156}
- 3 neuralgia.kw. {32}
- 4 neuralg^m.ti,ab,kw. {40}
- 5 crps.ti,ab,kw. {5}
- 6 complex regional pain syndromes.kw. {3}
- 7 complex regional pain syndrom^m.ti,ab. {5}
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 {166}
- 9 transcranial magnetic stimulation.kw. {8}
- 10 transcranial magnetic.ti,ab,kw. {12}
- 11 repetitive transcranial.ti,ab,kw. {8}
- 12 rtrms.ti,ab,kw. {9}
- 13 9 or 10 or 11 or 12 {12}
- 14 8 and 13 {1}

Cochrane Central Register of Controlled Trials <September 2015>

- 1 exp Complex Regional Pain Syndromes/ (165)
- 2 crps.ti,ab,kw. (114)
- 3 complex regional pain syndrom^m.ti,ab,kw. (170)
- 4 neuropath^m.ti,ab,kw. (4541)
- 5 (neuropathic adj2 pain^m).ti,ab,kw. (1006)
- 6 neuralgia/ or neuralgia, postherpetic/ (415)
- 7 neuralg^m.ti,ab,kw. (753)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (5447)
- 9 Transcranial Magnetic Stimulation/ (743)
- 10 repetitive transcranial.ti,ab,kw. (889)
- 11 transcranial magnetic.ti,ab,kw. (1536)
- 12 rtms.ti,ab,kw. (842)
- 13 9 or 10 or 11 or 12 (1762)
- 14 8 and 13 (38)

Ovid MEDLINE[R] 1946 to October Week 1 2015
Ovid MEDLINE[R] Daily Update October 12, 2015

- 1 exp Complex Regional Pain Syndromes/ (4610)
- 2 crps.ti,ab,kw. (1375)
- 3 complex regional pain syndrom^m.ti,ab,kw. (1793)
- 4 neuropath^m.ti,ab,kw. (94278)
- 5 (neuropathic adj2 pain^m).ti,ab,kw. (11771)
- 6 neuralgia/ or neuralgia, postherpetic/ (10160)
- 7 neuralg^m.ti,ab,kw. (10309)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (110349)
- 9 Transcranial Magnetic Stimulation/ (7825)

- 10 repetitive transcranial.ti,ab,kw. {2494}
- 11 transcranial magnetic.ti,ab,kw. {9148}
- 12 rtrms.ti,ab,kw. {2492}
- 13 9 or 10 or 11 or 12 {10738}
- 14 8 and 13 {223}
- 15 limit 14 to systematic reviews {15}
- 16 limit 14 to meta analysis {4}
- 17 (systematic adj3 {review[®] or overview[®]}).ti,ab. {62932}
- 18 14 and 17 {4}
- 19 (meta-analys[®] or metaanalys[®] or meta analys[®]).ti,ab. {69996}
- 20 14 and 19 {2}
- 21 (technology assessment or HTA or HTAs or technology overview[®] or technology appraisal[®]).ti,ab. {4541}
- 22 14 and 21 {0}
- 23 (guideline or guidelines or consensus).ti,ab. {287914}
- 24 14 and 23 {5}
- 25 limit 14 to (consensus development conference or consensus development conference, nih or guideline) {3}
- 26 limit 14 to randomized controlled trial {31}
- 27 (randomi[®] or rct[®]).ti,ab. {403779}
- 28 14 and 27 {35}
- 29 26 or 28 {48}
- 30 15 or 16 or 18 or 20 or 22 or 24 or 25 or 29 {58}
- 31 remove duplicates from 30 {52}

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 12, 2015>

- 1 (neuropathic adj2 pain[®]).ti,ab,kw. {1609}
- 2 neuropath[®].ti,ab,kw. {7550}
- 3 neuralgia.kw. {36}
- 4 neuralg[®].ti,ab,kw. {899}
- 5 crps.ti,ab,kw. {208}
- 6 complex regional pain syndromes.kw. {7}
- 7 complex regional pain syndrom[®].ti,ab. {287}
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 {8572}

- 9 transcranial magnetic stimulation.lw. {313}
- 10 transcranial magnetic.ti,ab. {942}
- 11 repetitive transcranial.ti,ab,lw. {336}
- 12 rtms.ti,ab,lw. {327}
- 13 9 or 10 or 11 or 12 {1031}
- 14 8 and 13 {18}
- 15 limit 14 to systematic reviews {2}
- 16 limit 14 to meta analysis {0}
- 17 (meta-analys* or metaanalys* or meta analys*).ti,ab,lw. {12621}
- 18 14 and 17 {1}
- 19 (systematic adj3 {review* or overview*}).ti,ab,lw. {13694}
- 20 14 and 19 {2}
- 21 (technology assessment or HTA or HITAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,lw. {670}
- 22 14 and 21 {0}
- 23 (guideline or guidelines or consensus).ti,ab,lw. {32589}
- 24 14 and 23 {2}
- 25 (randomi* or rct*).ti,ab,lw. {40796}
- 26 14 and 25 {5}
- 27 15 or 16 or 18 or 20 or 22 or 24 or 26 {7}

NIH PubMed

Search	Query	Items found
	Systematic reviews search filter 14	
	Meta analysis search filter	4
	Randomized controlled trial filter	21
#10	Search (#5 AND #8)	194
#12	Search (#10 AND #11)	8
#11	Search ((pubstatusaheadofprint) OR pubmednotmedline[sb]) OR publisher[sb] 2044254	
#9	Search (15 AND #8)	2521
#8	Search (#6 OR #7)	10089
#7	Search rtms[Title/Abstract]	2804
#6	Search transcranial magnetic stimulat*[Title/Abstract]	9843

- #5 Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4) 112898
- #4 Search neuralgi*[Title/Abstract] 11603
- #3 Search neuropath*[Title/Abstract] 100582
- #2 Search neuropathic pain[Title/Abstract] 13014
- #1 Search (complex regional pain syndrom*[Title/Abstract]) OR crps[Title/Abstract] 2489

LIITETAULUKKO 4.
Katsaukseen hyväksytyt tutkimukset.

CPSP = sentraalinen aivohalvauksen jälkeinen kipu, CRPS = monimuotoinen paikallinen kipuoireyhtymä, DLPFC = dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi, EMG = elektromyografia, F8 = 8-muotoinen kela, M1 = liikeaivokuori, NP = neuropaattinen kipu, PMC = premotorinen aivokuori, rTMS = sarjamagneettistimulaatio, RMT = liikekynnys (resting motor threshold), TGN = trigeminusneuralgia.

Tutkimus (viite)	a) Potilaita (rTMS/lume) b) Ikä, ka ± SD (rTMS/lume) c) Tutkimuksesta pois pudonneet (rTMS/lume), syy	Kipu		Stimulaatiohoito			Tulosmittari ¹
		diagnoosi (kriteeristö) tyyppi ja paikka	kesto, ka ± SD (rTMS/lume)	a) sessioiden määrä b) seuranta-aika	a) kelan tyyppi b) kohde c) stimulaation intensiteetti d) frekvenssi (pulssit/sessio) e) kokonaisannos f) liikekynnyksen (RMT) määritysmenetelmä	kelan suunta stimulointipaikan määrittäminen	
Khedr 2015 (21)	a) 34 (17/17) b) 47 ± 9/48 ± 10 v c) (2/2), maha-suolikanavan vaivat, solunsalpaajien ja sädehoidon komplikaatiot	NP syöpähoitojen jälkeen tai niiden aikana (DN4) rTMS-ryhmä: mastektomian jälkitila (14 potilasta), yläraajan pehmytkudossarkooma (1 potilas), väärtinä-hermon jättisolugliooma (1 potilas), leikkauksen jälkeinen nivuskipu (1 potilas) Lumeryhmä: mastektomian jälkitila (15 potilasta), alaraajan pehmytkudossarkooma (2 potilasta)	15 ± 16/ 17 ± 16 kk	a) 10 b) 4 vk	rTMS: a) F8 b) M1 (käsialue) c) 80 % RMT d) 20 Hz (2 000 pulssia) e) 20 000 pulssia f) EMG Lume: samat parametrit, mutta kelan kallistus erilainen	Kela asemoitu niin, että sähkövirta oli kohtisuoraan keskusuurretta vastaan ja noin 45 asteen kulmassa sagittaalitasoon nähden Ei navigoitu	VAS VDS, LANSS, HAM-D
Umezaki 2015 (30)	a) 26 (14/12) b) 63 ± 11/64 ± 8 v c) (2/4), aikatauluongelmat	Suupolteoireyhtymä	62 ± 32/ 66 ± 56 kk	a) 10 b) 8,5 vk	rTMS: a) F8 b) vasen DLPFC c) 110 % RMT d) 10 Hz e) 30 000 pulssia f) kliinisesti peukalon liike Lume: sama kela lisäosalla, joten varsinaista stimulaatiota ei tapahtunut, vaan pieni sähköinen stimulaatio elektrodien kautta	vasen DLPFC	VAS BPI, SF-MPQ, PHQ-9, PGIC, CGI-I
de Oliveira 2014 (22)	a) 23 (12/11) b) 55 ± 10/58 ± 12 v c) (1/1), peruslääkityksen muutos	CPSP rTMS-ryhmä: talamusinfarkti (6; 1 hemorraginen infarkti), muu hemisfääritason infarkti (6; 2 hemorragista infarktia) Lumeryhmä: talamusinfarkti (7; 1 hemorragisoitunut infarkti), muu hemisfääritason infarkti (3; ei hemorragisoituneita infarkteja)	64 ± 49/ 50 ± 28 kk	a) 10 b) 4 vk	rTMS: a) F8 b) DLPFC/PMC c) 120 % RTM d) 10 Hz (1250 pulssia) e) 12 500 pulssia f) EMG Lume: samat parametrit käyttäen lume-kelaa	asemointi posteriori- anteriorisessa suunnassa [Katsauksen tekijöiden huomio: väärä stimulaatio- kohde, väärä kelan asento] Ei navigoitu	VAS NPQ, MPQ HAD, SF-36, HAMA Haittavaikutukset
Fricová 2013 (29)	a) 23 (13/10) b) 51 v c) Ei pois pudonneita	Krooninen neuropaattinen kasvokipu: sekundaarinen trigeminusneuralgia 17, atyyppinen kasvokipu 6	> 6 kk	a) 5 b) 2 vk	rTMS: a) 70 mm kela b) M1 c) 95 % RMT d) 20 Hz (720 pulssia) e) 1500 pulssia f) kliinisesti peukalon liike Lume: lumekela + ääniefektit	? Ei navigoitu	VAS, QST

Tutkimus (viite)	a) Potilaita (rTMS/lume) b) Ikä, ka ± SD (rTMS/lume) c) Tutkimuksesta pois pudonneet (rTMS/lume), syy	Kipu		Stimulaatiohoito			Tulosmittari ¹
		diagnoosi (kriteeristö) tyyppi ja paikka	kesto, ka ± SD (rTMS/lume)	a) sessioiden määrä b) seuranta-aika	a) kelan tyyppi b) kohde c) stimulaation intensiteetti d) frekvenssi (pulssit/sessio) e) kokonaisannos f) liikekynnyksen (RMT) määrittäminen	kelan suunta stimulointipaikan määrittäminen	
Picarelli 2010 (24)	a) 23 (12/11) b) 44 ± 12/41 ± 10 v c) (1/0), syytä ei raportoitu	NP: CRPS tyyppi 1 rTMS-ryhmä: yläraaja 12 Lumeryhmä: yläraaja 11	82 ± 35/79 ± 32 kk	a) 10 b) 12 vk	rTMS: a) F8 b) M1 c) 90 % RMT d) 10 Hz (2500 pulssia) e) 25 000 pulssia f) EMG Lume: samanlainen F8-kela, mutta ei tuota magneettikenttää	Kela asetoitu siten, että virran pääkomponentti anterio-posteriorisessa suunnassa Ei raportoitu	VAS, HDRS, HARS, DASH, SF-36 Haittavaikutukset
Khedr 2005 (25)	a) 48 (28/20) b) 52 ± 10–11 v c) Ei pois pudonneita	NP: trigeminusneuralgia 24, aivoinfarktin jälkeinen kipu (CPSP) 24	TGN: 39 ± 31 kk CPSP: 18 ± 17 kk	a) 5 b) 2 vk	rTMS: a) F8 b) M1 c) 80 % RMT d) 20 Hz (2000 pulssia) e) 10 000 pulssia f) EMG Lume: samat parametrit, mutta kelan kulman asetoitu erilainen	ks. Khedr 2015 Kela asetoitu siten, että sähkövirta tulee kohtisuoraan keskusuurteeseen ja 45 asteen kulmassa midsagittaliinjan nähden. Ei navigoitu	VAS, LANSS
Hosomi 2013 (26)	a) 70 b) 61 ± 11 v c) 9 (6 hoitomyöntävyvyyden puute, 1 itsetuhoisuus, 1 virtsatieinfektio, 1 ei tietoa)	NP: CPSP 52, muu neuropaattinen kipu 12 (selkädinvarma, aavesärky, juurivaurio, perifeerinen hermovaurio)	58 ± 11 kk	a) 10 b) 29 pv Puhdistumisjakso 17 pv	rTMS: a) F8 b) M1 (kasvot, käsi, jalka) c) 90 % RTM d) 5 Hz (500 pulssia) e) 5000 pulssia f) kliinisesti peukalon liike Lume: samat parametrit ja antotapa, mutta ilman magneettistimulaatiota	Silmämääräisesti lihaksen liikevasteen perusteella Ei navigoitu	VAS, SF-MPQ BDI, PGIG Haittavaikutukset
Onesti	a) 25 (23/23) b) 71 ± 9 v c) 2 jäi pois seurannasta	NP: diabeettinen polyneuropatia alaraajoissa 23	NR	a) 5 b) 3 vk Puhdistumisjakso 5 vk	rTMS: a) H-kela (kypärä) b) M1 (alaraaja) c) 100 % RMT d) 20 Hz (1500 pulssia) e) 7 500 pulssia f) EMG Lume: kela kypärän sisällä, suunnattu ei-tangentiaalisesti	Kela tuottaa virtaa sekä postero-anterioriseen että antero-posterioriseen suuntaan Ei navigoitu	VAS RIII refleksi

Tutkimus (viite)	a) Potilaita (rTMS/lume) b) Ikä, ka ± SD (rTMS/lume) c) Tutkimuksesta pois pudonneet (rTMS/lume), syy	Kipu		Stimulaatiohoito			Tulosmittari ¹
		diagnoosi (kriteeristö) tyyppi ja paikka	kesto, ka ± SD (rTMS/lume)	a) sessioiden määrä b) seuranta-aika	a) kelan tyyppi b) kohde c) stimulaation intensiteetti d) frekvenssi (pulsit/sessio) e) kokonaisannos f) liikekynnyksen (RMT) määritysmenetelmä	kelan suunta stimulointipaikan määritys	
Kang (2009) (28)	a) 13 (11/11) b) 55 ± 14 v c) 2 vetäytyi ennen 1. hoitokertaa	NP: selkäydinvamma paraplegia 6, tetraplegia 5 (täydellinen selkäydinvamma 5, osittainen selkäydinvamma 6) NP selkäydinvaurotason alapuolella	34 ± 66 kk	a) 5 b) 7 vk Puhdistumisjakso 12 vk	rTMS: a) F8 b) M1 c) 80 % RMT; d) 10 Hz (1000 pulssia) e) 5000 pulssia f) EMG Lume: kela nostettiin ja kohdistettiin poispäin pästä	ks. Khedr 2015 Ei navigoitu	NRS, BPI

¹ BDI = Beck Depression Inventory, BPI = Brief Pain Inventory, CGI-I = Clinical Global Impression for global improvement, DASH = Disabilities of the arm, shoulder and hand, DN4 = Douleur Neuropathique 4 questionnaire, HAMA/HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-D/ HAD/HDRS = Hamilton Rating Scale for Depression, IASP = International Association for the Study of Pain criteria for central neuropathic pain, LANSS = Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs, MPQ = McGill Pain Questionnaire, NPQ = Neuropathic Pain Questionnaire, NRS = Numeric rating scale of pain, PGIC = Patient Global Impression of Change scale, PHQ9 = Patient Health Questionnaire, QST = Quantitative Sensory Testing, SF-36 = 36-Item Short-Form Health Survey, elämän laatumittari, SF-MPQ = Short form of the McGill pain questionnaire, VAS = Visual Analogue Scale, VDS = Verbal Descriptor Scale.

LIITETAULUKKO 5.
Tutkimustulokset aivojen sarjamagneettistimulaatiosta (rTMS).

Tutkimus (viite)	Hoitojakson läpikäyneitä potilaita (rTMS/lume)	Sessioiden määrä, seuranta- aika	Kivun intensiteetti, VAS (rTMS vs. lume)	Hoitovaste (rTMS vs. lume)	Kivun intensiteetti Muut kipumittarit (rTMS vs. lume)	Masennus Ahdistuneisuus Elämänlaatu Toimintakyky (rTMS vs. lume)	Katsauksen tekijöiden kommentit
SATUNNAISTETTU KLIININEN KOE, rinnakkaisryhmäasetelma							
Khedr 2015 (21)	30 (15/15)	10 sessiota	Kivun lievittyminen (VAS, %): 10. session jälkeen: 37 ± 18 vs. 16 ± 10, p = 0,001 15 pv: 36 ± 21 vs. 18 ± 12, p = 0,01 4 vk: 23 ± 16 vs. 16 ± 10, p = 0,182	Vähintään 30 %:n kivunlievitys (VAS): 10. sessio: 87 % vs. 7 % 15 pv: 80 % vs. 7 % 4 vk: 27 % vs. 7 %	Ei raportoitu	Masennuksen lieveneminen (HAM-D, %): 10. session jälkeen: 24 ± 10 vs. 11 ± 12, p = 0,001 15 pv seuranta: 24 ± 11 vs. 10 ± 12, p = 0,003 4 vk seuranta: 16 ± 9 vs. 8 ± 10, p = 0,038 Merkitsevä ero 5. ja 10. session sekä 2 ja 4 viikon jälkeen	
Umezaki 2016 (30)	20 (12/8)	10 sessiota 8,5 vk	Kivun lievittyminen (VAS) lähtötasoon nähdén: p = 0,000 Kivun lievittyminen (VAS), rTMS vs. lume: p = 0,001	Kivun yli 50 %:n lievitys 60 pv:n kohdalla: rTMS-ryhmässä 75 %	BPI parantuminen: p = 0,008 SF-MPQ (aistit) muutos: p=0,729 SF-MPQ (mieliala) muutos: p = 0,736 SF-MPQ-PPI muutos: NS	PHQ9: NS PGIG: NS CGI: p = 0,001	
de Oliveira 2014 (22)	21 (11/10)	10 sessiota 4 vk	VAS-muutos alkutilanteen ja 10. session välillä: 1 ± 12; 95 %:n LV [-13-11] vs. 1 ± 20; 95 %:n LV [-19-21] vaikutuksen suuruus (effect size) 0,02 (Cohenin d = 0,04) NPQ: ei eroja missään vaiheessa	Ei raportoitu	Ei raportoitu	HAD, HAMA : ei merkitsevää eroa yhtenäkkään mittausajankohtana ryhmien välillä	Tutkimus keskeytettiin 21 potilaan tutkimusjakson jälkeen, koska välianalyysissä ei osoitusta hoidon tehosta aktiiviryhmässä.
Fricová 2013 (29)	23 (13/10)	5 sessiota 2 vk	VAS-muutos alkutilanteen ja 2 vk välillä: p ≤ 0,05 VAS-muutos rTMS vs. lume; 2 vk: p ≤ 0,05	Ei raportoitu	Kuumakipukynnys: ei eroa aktiivi- ja lumestimulaation välillä	Ei raportoitu	Artikkelissa raportoidaan pilottitutkimuksen (10 Hz) tuloksia, vaikka tutkimusta ei muuten kuvata.

Tutkimus (viite)	Hoitojakson läpikäyneitä potilaita (rTMS/lume)	Sessioiden määrä, seuranta-aika	Kivun intensiteetti, VAS (rTMS vs. lume)	Hoitovaste (rTMS vs. lume)	Kivun intensiteetti Muut kipumittarit (rTMS vs. lume)	Masennus Ahdistuneisuus Elämänlaatu Toimintakyky (rTMS vs. lume)	Katsauksen tekijöiden kommentit
Ahmed 2011 (23)	27 (17/10)	5 sessiota 2 vk	VAS lähtötaso: 74 ± 13 / 76 ± 8 VAS 4 vk: 34 ± 17 ($p = 0,001$) / 73 ± 8 ($p = 0,46$) VAS 8 vk: 45 ± 22 ($p = 0,001$) / 76 ± 10 ($p = 1,0$) VAS-muutos: 5. pv: -55 % vs. -7 % 4 vk: -52 % vs. -2 % 8 vk: -39 % vs. -2 %	Ei raportoitu	Ei raportoitu	HAD lähtötaso: 20 ± 7 / 17 ± 2 HAD hoitojakson jälkeen: 10 ± 5 ($p = 0,001$) / 15 ± 2 ($p = 0,07$) HAMA lähtötaso: 16 ± 3 / 16 ± 2 HAMA hoitojakson jälkeen: 10 ± 3 ($p = 0,0001$) / 10 ± 2 ($p = 0,39$)	
Picarelli 2010 (24)	22 (11/11)	10 sessiota 12 vk	VAS lähtötaso: 93 ± 9 vs. 88 ± 10 , $p = 0,504$ VAS 10 pv: 38 ± 30 vs. 64 ± 31 , $p < 0,05$ VAS 12 vk: 80 vs. 69 , NS VAS-muutos: 10 pv: -57 % vs. -27 % 12 vk: -14 % vs. -22 %	Ei raportoitu	Ei raportoitu	HDRS, HARS: Ei kliinisesti merkitsevää parannusta tai remissiota SF-36: Merkitsevää parannus molemmissa ryhmissä (ei eroa ryhmien välillä)	
Khedr 2005 (25)	48 (28/20)	5 sessiota 8 vk	VAS-muutos (ka): 5. pv: -45 % vs. -5 % 2 vk: -40 % vs. -2 %, $p < 0,001$	Vähintään 40 %:n vähennys VAS:ssa, 2 vk: TGN: 57 % vs. 20 % PSP: 64 % vs. 0 %	Ei raportoitu	Ei raportoitu	
SATUNNAISTETTU KLIININEN KOE, vaihtovuoroasetelma							
Hosomi 2013 (26)	61	10 29 pv	Kipu väheni (VAS) 60 min (kunkin) hoidon jälkeen: 3 % vs. -1 % rTMS:n kumulatiiviset vaikutukset: $p \geq 0,05$?	Ei raportoitu	BDI-pisteissä ei merkitsevää eroa yhdessä-kään mittausajankohtana PGIG-pisteissä merkitsevää ero rTMS-ryhmän hyväksi 5. ja 10. hoitokerran jälkeen, mutta ei seurannassa.	

Tutkimus (viite)	Hoitojakson läpikäyneitä potilaita (rTMS/lume)	Sessioiden määrä, seuranta-aika	Kivun intensiteetti, VAS (rTMS vs. lume)	Hoitovaste (rTMS vs. lume)	Kivun intensiteetti Muut kipumittarit (rTMS vs. lume)	Masennus Ahdistuneisuus Elämänlaatu Toimintakyky (rTMS vs. lume)	Katsauksen tekijöiden kommentit
Onesti 2013 (27)	23	5 3 vk	VAS 2: rTMS/lume-ryhmä 3: Lähtötaso: 69 5. pv: 45 vs. 52 3 vk: 48 vs. 59 5 vk: 61 Lume/rTMS-ryhmä 3: Lähtötaso: 64 5. pv: 36 vs. 59 3 vk: 37 vs. 59 VAS muutos, $p = 0,01$ rTMS/lume-ryhmä 5. pv: -54 % vs. 31 % 3 vk: -43 % vs. 17 % 5 vk: -13 % Lume/rTMS-ryhmä: 5. pv: -78 % vs. -9 % 3 vk: -71 % vs. -7 % 5 vk: -15%	Ei raportoitu	RIII-alueen muutos: $p < 0,01$ rTMS/lume-ryhmä: Lähtötaso: 2,8 5. pv: 2,0 vs. 2,5 3 vk: 1,6 vs. 2,5 5 vk: 2,7 Lume/rTMS-ryhmä: Lähtötaso: 2,4 5. pv: 1,4 vs. 2,3 3 vk: 1,7 vs. 2,3 RIII-kynnyksen muutos: $p = 0,447$ rTMS/lume-ryhmä: Lähtötaso: 197 5. pv: 169 vs. 178 3 vk: 162 vs. 182 5 vk: 170 Lume/rTMS-ryhmä: Lähtötaso: 241 5. pv: 259 vs. 236 3 vk: 245 vs. 271 5 vk: 267	Ei raportoitu	
Kang 2009 (28)	11	5 7 vk	NRS-muutos (keskimääräinen kipu): $p = 0,104$ Lähtötaso: 7 ± 2 vs. 6 ± 2 1 vk: 6 ± 2 vs. 6 ± 2 7 vk: 6 ± 2 vs. 6 ± 2 NRS-muutos (pahin kipu): $p = 0,025$ Lähtötaso: 8 ± 2 vs. 7 ± 2 1 vk: 7 ± 2 vs. 7 ± 1 7 vk: 7 ± 2 vs. 8 ± 1 BPI-muutos: ($p = 0,076$) Lähtötaso: 40 ± 12 vs. 36 ± 12 1 vk: 36 ± 9 vs. 38 ± 12 7 vk: 37 ± 12 vs. 36 ± 11	Ei raportoitu		Ei raportoitu	

¹ BDI = Beck Depression Inventory, BPI = Brief Pain Inventory, CGI-I = Clinical Global Impression for global Improvement, HAMA/HARS = Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-D/ HAD/HDRS = Hamilton Rating Scale for Depression, NRS = Numeric rating scale of pain, PGIC = Patient Global Impression of Change scale, PHQ9 = Patient Health Questionnaire, SF-36 = 36-Item Short-Form Health Survey, elämän laatumittari, SF-MPQ = Short form of the McGill pain questionnaire, SF-MPQ-PPI = Short form McGill pain questionnaire Present Pain Intensity, VAS = Visual Analogue Scale, VDS = Verbal Descriptor Scale.

² VAS 0–100 (0 = ei kipua, 100 = pahin mahdollinen kipu)

³ rTMS/lume-ryhmä = ensin rTMS, sitten lumestimulaatio; Lume/rTMS-ryhmä = ensin lumestimulaatio, sitten rTMS